FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962 N° 630

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Nom : SANYAS

Prénoms : Claude, Edouard

Date de naissance : 1 er Juin 1931

Lieu de naissance : PARIS 12ème

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA THERAPEUTIQUE IMMUNO-BIOLOGIQUE DES PROCESSUS NEOPLASIQUES

Président : Monsieur LEMAIRE , Professeur

-:-:-:-:-:-:-

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962 IIº

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Nom : S A N Y A S

Prénoms : Claude, Edouard

Date de naissance : 1er Juin 1931

Lieu de naissance : PARIS 12ème

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA THERAPEUTIQUE IMMUNO-BIOLOGIQUE DES PROCESSUS NEOPLASIQUES

Président : Monsieur LEMAIRE, Professeur

-:-:-:-:-:-

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

- A Monsieur le Professeur LEMAIRE qui a bien voulu me faire l'honneur de présider cette thèse.

- A Monsieur le Docteur A. RAVINA qui m'a inspiré ce travail et dont l'expérience et l'amabilité en ont permis la réalisation.

- A mes maîtres qui m'ont donné le goût de l'étude.

- A mes parents à qui je dois tout.

- A ma femme pour son soutien constant et inlassable.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538114_0032

1-10_60

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.) CHAMPY (C.), DEBRE (R.), GASTINEL (P.) GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.) LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT_DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Prof^r à titre personnel)	ETTORI (J.)
" " (Prof^r à titre personnel	
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" " (Prof^r à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	SICARD (A.)
(Cochin	N.
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Pitié	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
(Tenon	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.

.../...

Cliniques médicales	(Boucicaut	LENEGRE (J.)
	(Broussais	SOULIE (P.)
	(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel Dieu	BARIETY (M.)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(St Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St Vincent de Paul)		LELONG (M.)
Clinique de Pédiatrie sociale (Enfants Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		N.
Clinique thérapeutique médicale (St Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		N.
Embryologie		GIROUD (A.)
" (Prof^{r} à titre personnel)		TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)		SEZE (S. de)
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P.)
" " " (Prof^{r} à titre personnel)		DEPARIS (M.)
Médecine du Travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)		FASQUELLE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
" (Prof^{r} à titre personnel)		BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
" " (Prof^{r} à titre personnel)		LAURENCE (G.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale		MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire		TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales		BOUDIN (G.)
Pharmacologie		CHEYMOL (J.)
" (Prof^{r} à titre personnel)		LEVY (Melle J.)

.../...

Physiologie	BINET (L.)
" (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
" (" " ")	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
" " (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LEGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (H.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES et MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Histologie	COUJARD (R.) pr.s. ch. MAROIS (M.) RAGADOT (J.)
Anatomie phatologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Hydrologie	CORNET (A.)
		Hygiène	BOYER (J.) pr.s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Médecine légale	DEROBERT (L.) pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) pr. s. ch. POLONOSKI (J.) m. conf.	Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
		Neurologie	LHERMITTE (F.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)		
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)	Ophtalmologie	BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)	Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)

.../...

	MM.
Oto-rhino-Laryngologie ...	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie Chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie Expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) NICOLLE (G.)
Pathologie Médicale	AUSSANNAIRE (H.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) n. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACHEZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s.ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie - Puériculture	JOSEPH (R.) LANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale ...	GOUGEROT (L.) n.conf. KELLERSHOHN
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) n. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

.../...

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	DEBEYRE		
Clinique Chirurgicale	(ABOULKER (P) (AMELINE (A) (pr.s.ch. (HUGUIER (J.) (OLIVIER (C.) (PADOVANI (P) (POILLEUX (P.) (ROUX (L.)	Clinique obstétricale ...	(GRASSET (J.) (MAYER (M.) (RAVINA (J.)
	(VERNE (J.M)	Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.)
		Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique médicale ...	(DOMART (A.) (PERRAULT (M) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
		Clinique psychiatrique ...	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)
		Médecine légale	GAULTIER

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES
UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.

Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE (BOLTANSKI (E.) (LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)
Secrétaires ..... Mme BEURLAND (H.), Melle CHAINTREUIL (G.),Mme ROCHE(L)
Conservateur en Chef ... M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur ..... Melle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires ..... (Mmes CONTET (J.) , FORGET (F.)
(Melles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I N T R O D U C T I O N

- - - - -

La constatation d'une résistance spontanée de l'organisme au développement de certaines tumeurs malignes est déjà ancienne; mais il s'agissait alors de l'observation de processus de défense qui semblaient d'un ordre très général ou au contraire très individuel. Mais la notion de défense spécifique contre les tumeurs néoplasiques est récente. Pendant longtemps en effet on a cru que l'organisme subissait passivement l'envahissement des tissus cancéreux et ce n'est que depuis les travaux de O. JENSEN en 1903 que les problèmes de résistance et d'immunité antitumorales ont été soulevés et ont fait l'objet de recherches suivies.

D'autre part, il a été observé que certaines infections sont susceptibles d'entraver le développement d'une tumeur maligne. C'est le cas de l'érysipèle, de certaines hépatites à virus chez l'homme, des salmonelloses chez le rat. Ces maladies infectieuses provoqueraient un accroissement de la résistance générale de l'organisme. On peut rapprocher de ces constatations les cas exceptionnels de régressions et de guérison spontanées de cancers humains.

Depuis JENSEN et grâce aux renseignements fournis par les nombreuses expériences de greffes et de transplantations de tumeurs malignes, de nombreux chercheurs ont essayé d'une part de provoquer passivement cette immunité par la sérothérapie, d'autre part de stimuler et de renforcer les moyens de défense naturels de l'organisme par les méthodes d'immunisation active. Ce sont les résultats de ces différentes recherches qui constituent la base théorique du traitement immuno-biologique du cancer.

-:-:-:-:-:-:-:-

1ère PARTIE

H I S T O R I Q U E

- - - -

On peut distinguer trois stades dans l'histoire de l'étude immunologique du cancer :

Un premier stade qui va jusqu'à la fin du siècle dernier et pendant lequel on a cherché à traiter le cancer comme une maladie infectieuse au moyen d'antisérums, de vaccins et, d'une manière générale, d'essais de détermination d'une immunité active ou passive. Malheureusement,ces tentatives se sont presque toujours soldées par un échec.

La deuxième période, commencée au début du siècle, n'est pas encore terminée. Elle se rapporte surtout à l'étude des greffes. La conclusion qui se dégage momentanément de ces travaux est qu'il est possible de provoquer facilement une immunité contre une tumeur homologue ou hétérologue mais que cette immunité est dirigée contre des antigènes propres à la souche d'origine de la tumeur et communs aux tissus sains et cancéreux à la fois.

Enfin, la troisième période dont le début est très récent est caractérisée par deux sortes de travaux :

a) Ceux qui cherchent à établir une immunité contre une tumeur isologue.

b) Ceux qui tentent de démontrer la présence d'antigènes caractéristiques du tissu tumoral.

Les premières tentatives d'immunisation passive humaine contre le cancer ont été faites par HERICOURT et RICHET en 1895. Ces auteurs avaient essayé de pratiquer une sérothérapie avec du sérum de cheval préparé par injections de fragments broyés de cancer humain, cette tentative fut soldée par un échec.

.../...

Dans le domaine de la recherche de la préparation d'antisérums il faut citer le travail déjà ancien de WITEBSKY qui avait essayé d'obtenir un antisérum contre une tumeur utérine humaine. Cet antisérum réagissait avec la tumeur utérine, très peu avec le rein sain, et absolument pas avec l'utérus sain, pas plus qu'avec l'utérus myomateux.

Avait-il découvert un antigène spécifique ?

Mais en poursuivant ses recherches, WITEBSKY constate que cet antisérum réagissait avec les globules rouges du groupe A et que par adsorption on pouvait retirer la totalité des anticorps réagissant avec la tumeur utérine, il s'agissait donc d'un antigène commun au groupe A et à la tumeur.

Cependant cet auteur semble être parvenu à extraire un antigène spécifique à partir de cinq carcinomes ovariens. Chaque antisérum préparé présente un haut degré de spécificité, puisqu'il ne réagit ni avec l'ovaire sain, ni avec le sérum humain, pas plus qu'avec des globules rouges humains.

En faisant réagir les différents antisérums contre les cinq cancers, WITEBSKY obtenait deux groupes de sérums cytotoxiques :

Le premier groupe provenant de tumeurs morphologiquement identiques du type cystadénome pseudo-muqueux et réagissant avec les différentes tumeurs de ce type.

Le deuxième groupe provenant de tumeurs du type cystadénome papillaire séreux et ne réagissant pas avec les cancers de type muqueux, mais uniquement avec ceux du type séreux. On serait donc en présence d'antigènes spécifiques, non seulement de la tumeur d'un organe donné, mais spécifiques d'une morphologie précise.

Malgré le résultat positif de ces travaux, de nombreuses tentatives de préparation de sérums cytotoxiques s'étaient soldées par un échec et MASUGI (1933-1934) se demande si les échecs du sérum anti-rein ne sont pas dus au fait d'avoir injecté celui-ci en trop faible quantité.

.../...

Il reprend les expériences en préparant des canards avec des broyats de reins de rat. Le sérum de ces canards, injecté à des rats à doses massives (1 à 2 ml) provoque des lésions rénales manifestes. Ces expériences ont été répétées et confirmées dans plusieurs laboratoires.

LUMSDEN en 1931 montre que l'effet organo-spécifique des sérums cytotoxiques, généralement nul sur l'animal, est cependant net dans les cultures de tissus. Il lui a été possible d'obtenir des sérums qui, dans les cultures, tuent électivement les cellules cancéreuses. Malheureusement, injectés à l'animal porteur de la même tumeur, leur action est sans effet.

Cependant, les travaux de Mr et Mrs EASTY semblent confirmer ceux de WITEBSKY dans la mise en évidence d'un antigène spécifique. Ces auteurs avaient préparé un antisérum contre les cellules tumorales ascitiques. L'antisérum brut avait été traité par des cellules normales qui avaient absorbé les anticorps communs aux cellules tumorales et aux cellules saines, ne laissant que les anticorps dirigés contre des antigènes tumoraux spécifiques. Après ce traitement, l'antisérum mis en présence d'un mélange de cellules normales et de cellules tumorales ne réagissait qu'avec ces dernières et, en particulier, avec des antigènes présents à la surface de la cellule. De plus ces auteurs ont pu montrer que, dans certains cas, l'antisérum ne réagissait pas avec toutes les cellules tumorales, mais avec certaines seulement, montrant par là, une fois de plus, l'extrême hétérogènéité d'une population tumorale. Ainsi s'affirmait de plus en plus la spécificité des réactions immunologiques de l'organisme contre le cancer.

Les travaux nombreux qui ont été réalisés dans le domaine de la greffe et de la transplantation des tumeurs malignes allaient permettre de franchir un nouveau pas dans l'étude immuno-biologique du cancer.

Dans ce domaine les premiers travaux importants sont ceux de BESREDKA (1936). Cet auteur avait obtenu la création chez le lapin d'une immunité contre la tumeur de BROWN-PEARCE. En effet, pour assurer une reprise régulière, cette tumeur doit être greffée dans le testicule. En pratiquant des greffes intra-cutanées BESREDKA obtient des tumeurs qui poussent mal et

.../...

finissent par se résorber. Mais les animaux ainsi traités s'avèrent ensuite résistants même à l'égard d'une greffe intra-testiculaire. Il semble donc que l'animal ait créé des auto-anticorps contre sa propre tumeur à cause du siège intra-cutané anormal de celle-ci mettant en évidence une fois de plus la spécificité des organes.

Mais BESREDKA et L. GROSS (1935-1936) ne sont pas parvenus à transmettre, par un traitement sérothérapique, à des animaux non inoculés, l'immunité observée à l'égard du cancer de BROWN-PEARCE.

Là encore la tentative d'immunisation passive échouait.

SAPHIR et APPEL (1940) ont conduit plus loin encore l'expérience de BESREDKA en pratiquant des greffes cutanées chez des animaux déjà atteints d'une tumeur en pleine évolution. La résistance conférée à l'animal par la résorption de la tumeur cutanée est tellement forte qu'elle entraîne la disparition de la tumeur principale et même de ses métastases.

EHRLICH a cherché à étendre ces réactions d'immunité à toutes les tumeurs greffables dont il disposait, dans l'espoir de protéger de tels animaux contre le cancer spontané. Mais on a vu par la suite que des souris réfractaires à toutes les tumeurs greffables peuvent parfaitement mourir d'un cancer spontané.

Th. de MARTEL (1934) fit une tentative pour appliquer l'expérience de BESREDKA au cancer humain. Chez des malades atteintes de cancer du sein, il préleva des fragments de tumeur et les greffa dans la peau, les faisant ensuite disparaître par radiothérapie. Malheureusement, les résultats furent négatifs.

Devant ces échecs on pouvait désespérer de transposer au cancer spontané les résultats observés pour le cancer greffé et OBERLING l'exprimait en 1954 en ces termes : "On a dû se rendre à l'évidence, le cancer greffé n'est pas le cancer spontané et aucune donnée valable pour l'un ne s'applique à l'autre. L'animal auquel on transmet un cancer n'est pas un animal cancéreux,

.../...

aussi paradoxal que cela puisse paraître. L'animal cancéreux produit lui-même son cancer, son organisme a subi toutes les modifications qui graduellement conduisent au processus néoplasique, ce sont ses propres cellules qui se transforment en cellules cancéreuses. L'animal auquel on greffe le cancer n'est qu'un milieu de culture pour les cellules qui ne sont pas les siennes et à l'égard desquelles il réagit forcément d'une manière différente."

Il semblait donc que tout espoir de conférer une immunisation artificielle à un sujet cancéreux au moyen d'auto-anticorps ou de sérums étrangers devait être abandonné et qu'un organisme porteur d'une tumeur maligne avancée voyait ses moyens de défense trop affaiblis pour pouvoir lutter contre l'envahissement néoplasique.

Ce point de vue était confirmé d'une part par les expériences d'inoculation de cellules cancéreuses faites aux U.S.A. sur des prisonniers volontaires sains et chez lesquels les implants avaient été éliminés progressivement et,d'autre part,par les travaux de Ch.. SOUTHAM et C.P. RHOADS(1957) qui ont inoculé, toujours aux U.S.A., un extrait tumoral d'origine humaine à des volontaires cancéreux et non cancéreux. Ces expériences ont permis de constater que les réactions différaient selon que le sujet était en bonne santé ou porteur d'un cancer. Les personnes normales ont réagi par une inflammation initiale plus forte et,chez eux, les greffons cancéreux se sont toujours résorbés et assez rapidement alors que chez les cancéreux les implants ont commencé au contraire à se développer. Ainsi ces observations américaines confirmaient l'idée que les mécanismes de défense du cancéreux sont, en général, diminués. D'autre part, Ch. SOUTHAM, A.E. MOORE et C.P. RHOADS ont constaté que les cellules cancéreuses introduites dans un organisme humain sain sont plus rapidement détruites au cours d'une seconde injection, qu'il s'agisse du même cancer ou d'une tumeur d'un type histologique différent. Toutefois, la destruction est moins rapide dans ce dernier cas. Ainsi était confirmée l'hypothèse d'un mécanisme de défense contre le cancer, chez les sujets sains, mécanisme vraisemblablement spécifique et renforcé par une réinoculation. La comparaison avec la réaction de KOCH dans le chancre tuberculeux provoqué expérimentalement chez l'animal s'imposait.

.../...

D'autre part, ces expériences semblaient également montrer que toutes les formes de tumeurs malignes possèdent un élément commun et que l'immunité, même partielle, contre un type de cancer puisse s'étendre à d'autres sortes de tumeurs. Un nouvel espoir venait de relancer les recherches immunologiques sur le cancer. Dès lors les travaux allaient être axés, d'une part sur la recherche d'antigènes spécifiques aux différents types de tumeurs et peut-être d'antigènes communs à tous les types de cancers, d'autre part sur la stimulation des mécanismes de défense naturelle contre l'envahissement néoplasique.

L'espoir de découvrir des antigènes spécifiques des tissus tumoraux est tout à fait fondé. En effet, la dégénérescence maligne de la cellule, consécutive à un phénomène de mutation somatique, entraîne la formation de protéines anormales dotées d'un caractère antigènique. LANDSTEINER, HIRZFELD, WITEBSKY, LEHMANN-FACIUS, ont décrit des structures histologiques spécifiques des tissus cancéreux. Les résultats déjà mentionnés obtenus par WITEBSKY, MASUGI, LUMSDEN, Mr et Mrs EASTY semblaient déjà prouver l'existence d'antigènes tumoraux dont la spécificité était assez marquée. Le but des recherches ultérieures a été d'étudier les propriétés des antigènes tumoraux et dans ce domaine il faut citer les travaux de SACHS, WITEBSKY, KLOPSTOCK, LEHMANN-FACIUS, HIRZFELD et HALBER. L'activité de ces antigènes n'est pas liée obligatoirement à l'intégrité de la cellule, et des préparations exemptes de cellules peuvent être également actives. DOMAGK et HACKMANN(1935) ont précipité les antigènes du carcinome d'EHRLICH par l'euglobine et ont constaté alors que ces antigènes étaient thermolabiles. Les travaux de R.E. BILLINGHAM, L. BRENT et P.B. MEDAWAR (1956) ont prouvé que les antigènes tumoraux se trouvent dans la fraction cellulo-nucléaire, qu'ils sont hydrosolubles et peu stables et qu'ils se rattachent probablement aux désoxyribonucléoprotéides. De nombreux autres auteurs ont confirmé l'existence d'antigènes tumoraux spécifiques : L.A. ZILBER (1947), J.A. KIDD (1940),E.S. MACULLA (1948), L. SHABAD et H. MEDVEDEV (1950), E. WEILER (1954), M.A. FINK, G.D. SNELL et D. KELTON (1953), J.G. NAKARI (1955). Signalons enfin les récents travaux de ZILBER à l'Institut de Microbiologie de MOSCOU. Cet auteur a obtenu une préparation de nucléoprotéines de tumeurs et de tissus sains. Il sensibilisa des cobayes avec des

.../...

nucléoprotéines de tumeurs, puis après trois semaines, très progressivement il les désensibilise avec des nucléoprotéines de tissus sains jusqu'à ce que l'animal ne présente plus de réactions à ces injections. Il administre ensuite les nucléoprotéines de la tumeur et dans un grand nombre de cas il constate un choc anaphylactique, faisant la preuve de l'existence dans les tissus tumoraux, d'antigènes distincts de ceux des tissus sains.

De nombreuses tentatives ont été faites pour obtenir à l'état pur les antigènes tumoraux, mais celles-ci n'ont pas apporté de renseignements très concordants sur leur nature. Ces recherches ont donc rendu très plausible l'existence de réactions défensives spécifiques à l'égard de la croissance des tissus cancéreux mais elles ne l'ont pas encore confirmé définitivement. D'autre part, il est très important de noter qu'il faut tenir compte également de réactions de défense non spécifiquement anti-cancéreuses, réactions qui jouent un rôle plus ou moins grand selon les conditions expérimentales.

Antérieurement au problème de la résistance antitumorale et à son étude scientifique, on avait imaginé divers médicaments non spécifiques, dont le but était de déclencher une réaction susceptible d'accroître la résistance de l'organisme. C'est ainsi que l'on avait expérimenté sur des cancéreux des extraits d'organes d'origines diverses, l'auto-hémothérapie, des injections de lait, des sérums d'origine animale, des toxines bactériennes, etc... C'est dans ce cadre que se placent les tentatives déjà citées de HERICOURT et RICHET en 1895 avec du sérum de cheval. Ce sont les échecs de ces tentatives qui ont fait porter les recherches vers un moyen de stimulation plus spécifique des moyens de défense de l'organisme contre les tumeurs néoplasiques. On a constaté que l'organisme est apparemment capable de détruire pendant un certain temps de grandes quantités de cellules cancéreuses. Ce fait bien établi encouragea l'étude des causes du phénomène. De nombreux travaux récents ont confirmé le rôle important joué par le système réticulo-endothélial dans la lutte contre le cancer.

.../...

Déjà en 1910, Da FANO constatait l'existence d'une immunité chez la souris après transplantation de tumeur et concluait que cette immunité n'a pas un caractère humoral mais cellulaire et que les lymphocytes qui sont toujours présents et qui constituent la plus grande partie du tissu réactionnel après transplantation, jouent le rôle le plus important dans cette réaction.

MURPHY et ses collaborateurs ont publié en 1913 et 1921 une série d'articles qui soulignaient l'importance des lymphocytes dans l'immunité naturelle et provoquée dans le cancer de la souris. Ils ont découvert que la réaction lymphocytaire à une greffe cancéreuse peut être également démontrée dans la rate et les ganglions lymphatiques d'animaux immuns. Elle est absente chez les souris réceptives. Bien plus tard, en 1955, M. HOEPKE confirmait, à la suite de ses recherches expérimentales, le rôle déterminant, dans le fonctionnement du mécanisme de défense contre les cancers expérimentaux, du système réticulo-endothélial et notamment des organes lymphatiques (rate, ganglions lymphatiques et thymus).

D'un autre côté, un animal dont l'immunité a été testée auparavant peut être rendu réceptif s'il est exposé pendant huit jours à une irradiation X capable de détruire ses lymphocytes actifs. La suppression de la résistance naturelle à la transplantation cancéreuse par la destruction des lymphocytes actifs par irradiation peut être poussée si loin qu'une tumeur de la souris a été maintenue en vie chez des rats préalablement irradiés pendant 52 jours, par transplantations successives. Quand, après cela, la tumeur fut retransplantée à une souris elle reprit activement sa croissance.

Au contraire, la stimulation de l'activité lymphocytaire par exposition des animaux à la chaleur sèche ou à une très faible irradiation rendit le nombre des reprises de transplants tumoraux beaucoup plus faible que dans le groupe de contrôle.

MURPHY et NAKAHARA (1920) ont greffé un cancer, dont la virulence avait été établie, à des souris qui avaient été sensibilisées aux globules rouges de rat. Lorsque l'implant fut posé avec une goutte d'antigène, le nombre de

.../...

reprises fut très petit comparé au groupe de contrôle dans lequel la tumeur fut greffée sans globules rouges de rat et où la réaction allergique locale des lymphocytes ne fut pas excitée. Si cependant l'expérience fut effectuée comme dans le premier groupe, c'est-à-dire que le greffon cancéreux fut posé en même temps que l'antigène spécifique, mais sur des animaux préalablement exposés à une longue irradiation dans le but de détruire leur activité lymphocytaire, le nombre de tumeurs qui se développa fut égal à celui des animaux non traités. L'irradiation locale après greffe a également abouti à une réduction de la résistance tumorale.

MURPHY et MORTON (1915) ont enlevé des cancers spontanés de la mamelle chez la souris et les ont réimplantés sur le même hôte dans la région inguinale. Le nombre de reprises fut de 100 %. Mais lorsque l'hôte fut exposé à une irradiation X durant la courte période de transplantation, de manière à stimuler l'activité lymphocytaire, le nombre de reprises fut seulement de 50 % et les tumeurs ne proliférèrent que plus lentement. Au contraire, l'irradiation de la tumeur elle-même pendant la courte période de sa transplantation n'eût pas d'effet. Le nombre des reprises fut de nouveau 100 %. Ces expériences montrent que dans l'irradiation l'effet stimulant sur les lymphocytes est plus important que son action directe sur le tissu cancéreux.

Chez l'homme également, constate PODVINEC, les lymphocytes sont toujours présents en grand nombre autour d'une prolifération cancéreuse même lorsque la tumeur est très petite. C'est un phénomène si constant que certains pathologistes le considèrent comme le facteur primaire dans l'origine du cancer. Dans les lésions pré-cancéreuses, l'infiltration lymphocytaire est aussi abondante. Si le nombre de lymphocytes est considérable, la tumeur doit être considérée comme maligne même si la membrane basale est toujours intacte. "La présence des lymphocytes est à notre expérience (dit PODVINEC), un indice biologique valable de malignité dans les cellules épithéliales, avant même que leur nature devienne microscopiquement évidente. Nous considérons les lésions pré-cancéreuses comme le premier groupe de cancer clinique et croyons que leur traitement doit être choisi en conséquence.

.../...

Ceci nous rappelle les découvertes faites lors des premiers essais de cancer expérimental (DEEHMAN 1926), dans lesquels une apparence multicentrique de cellules atypiques avec chromatine dense et infiltration lymphocytaire considérable, nous apporta les premiers signes de l'activité cancéreuse."

La fréquence du cancer chez l'homme est parallèle à l'involution physiologique du système lymphocytaire. L'involution de ce système commence peu de temps après la puberté pour diminuer encore lorsque le corps a atteint sa taille définitive. La réduction de la résistance au cancer marche tellement parallèlement avec la baisse de l'activité lymphocytaire, remarque toujours PODVINEC, que la connection de ces phénomènes doit être reconnue.
D'après cet auteur, la plus grande malignité du cancer chez les individus plus jeunes résulterait de la différence entre l'activité lymphocytaire réduite, qui peut aussi être accidentelle, et la capacité régénérative générale, qui peut être encore très bien préservée. A un âge très avancé ces deux facteurs sont également déficients. La fréquence du cancer devient progressivement plus faible avec le grand âge.

La résistance naturelle au cancer se manifeste également dans les cas très rares, il est vrai, où une régression spontanée de la tumeur a été enregistrée. DUNPHY (1950) a publié le cas d'une malade chez laquelle une laparotomie avait montré un cancer du pelvis inopérable avec de nombreuses métastases. Quand la malade revint à l'hôpital dix ans plus tard, elle se portait bien. Exceptée une tumeur secondaire de la région inguinale de même structure microscopique que le cancer primaire, il n'y avait aucun signe de malignité nulle part ailleurs. La tumeur de la région inguinale fut enlevée. La malade n'avait toujours pas de signes de cancer trois ans plus tard.

DAVIS (1948) a rapporté deux cas de carcinomes ulcérés de la vessie qui avaient disparu spontanément à la suite d'une urétéro-sigmoïdostomie.
Dans les deux exemples la biopsie était positive. L'un disparut 50 jours, l'autre 71 jours après l'intervention chirurgicale palliative. Mais après l'amputation de la vessie à quelque temps de là, le tissu cancéreux fut retrouvé microscopiquement sous la muqueuse. Les conclusions de PODVINEC

.../...

en face de ces observations s'expriment en ces termes : "La régression spontanée de cancers semble être plus fréquente qu'on ne le dit dans la littérature médicale. Ceci conduit à une étude plus approfondie du mécanisme de résistance active aux tumeurs. Si cela réussit spontanément une fois sur un million, peut-être pouvons-nous stimuler ce mécanisme et obtenir de bons résultats dans de nombreux cas avec une prévention et un traitement biologique."

C'est évidemment, poursuit cet auteur,le même mécanisme qui fait apparaître des tumeurs métastatiques seulement dix, vingt ans ou même plus après l'ablation du cancer primitif. Si la supposée fonction défensive d'un organisme se trouve accidentellement endommagée, ceci favorisant le développement du cancer, elle peut très bien renaître après l'ablation de la tumeur primaire, lorsque la lutte a pris fin sur les deux fronts. Dans ce cas, c'est seulement l'involution sénile ou une nouvelle détérioration accidentelle du système de défense qui permettra aux anciennes métastases de se développer de nouveau.

C'est seulement de cette manière que l'on peut comprendre que le cancer des ramoneurs et des ouvriers de la paraffine apparaisse quinze ans ou plus après que le malade ait cessé de travailler ou ait exercé un autre métier. Il doit s'ensuivre une involution sénile ou accidentelle du système de défense avant qu'un cancer microscopiquement présent puisse se développer pour produire des manifestations cliniques.

Mais si l'agent cancérigène vient à causer des dommages plus importants au système de défense lui-même, le cancer professionnel aura de très grandes chances d'apparition pour une courte période d'exposition. Tel est le cas du cancer de SCHNEEBERG. C'est également un fait établi qu'une longue exposition à la radio-activité engendre une détérioration du système lymphocytaire.

D'un autre côté, poursuit PODVINEC, un cancer provoqué par des agents qui n'attaquent pas le mécanisme de défense n'apparaîtra pas avant l'âge du cancer. Tels sont les cancers de la peau chez les marins ou les fermiers,

.../...

ou le cancer de la mamelle chez la souris provoqué par le "facteur du lait" (LACASSAGNE). Ainsi l'action précoce du facteur cancérigène ne peut permettre à la tumeur de se manifester avant que l'involution sénile du système de défense ait levé l'obstacle à son développement.

Ainsi nous ne serons pas surpris d'apprendre par KAHLER (1939) que 17,3 % des personnes du sexe masculin de plus de 50 ans ont un cancer de la prostate, au-dessus de 60 ans, un sur quatre en ont un. Mais plus de la moitié de ce nombre sont latents et resteront ainsi durant toute la vie, découvrables seulement par un examen microscopique attentif.

Les effets du traitement du cancer de la prostate par les hormones sexuelles n'empêchent pas PODVINEC de considérer le système lymphocytaire comme le mécanisme de défense. Ce n'est pas seulement le cancer des organes sexuels qui montre la détermination du sexe. Toute sorte de cancer la présente à des degrés variables, comme par exemple le cancer du larynx. "Nous pouvons supposer hypothétiquement, dit toujours cet auteur, que la croissance du cancer dépend à la fois de l'activité proliférative d'un organe et de l'activité défensive du système lymphocytaire et que le premier de ces facteurs rivaux est influencé par les hormones sexuelles.

Si l'on considère ce que l'on sait actuellement sur la latence du cancer, nous sommes inclinés à croire que l'origine du cancer débute avant "l'âge du cancer" pendant les années où la capacité proliférative des organes est encore vigoureuse et l'activité lymphocytaire à peine diminuée."

JACKSON (1930) a trouvé que 80 % de ses malades porteurs d'un cancer du larynx présentaient des symptômes depuis 3 à 30 ans.

Partant de ce point de vue, PODVINEC considère le cancer comme un phénomène universel chez l'homme et chez l'animal à n'importe quel âge. Dans la zone de plus grande prolifération cellulaire de l'épithélium, due aux agents irritatifs internes ou externes, une mutation somatique (TYZZER 1916)

.../...

peut engendrer des cellules qui sont moins organisées et plus vulnérables que la cellule normale. Ainsi mises en danger elles peuvent survivre seulement par la division cellulaire; un système lymphocytaire en pleine activité les détruira. C'est ce qui arrive aux nombreuses métastases microscopiques des ganglions lymphatiques, qui sont beaucoup plus nombreuses que les métastases cliniquement décelables, comme il est généralement admis.

Si le système lymphatique est à la longue en involution, ou si ses fonctions décroissent à cause de facteurs accidentels, la résistance au développement s'atténuera progressivement. A partir de ces constatations, PODVINEC pense pouvoir établir une graduation du développement des tumeurs à partir de principes biologiques.Dans cette classification la déchéance complète de la résistance au cancer, du système lymphatique, est marquée par l'apparition de métastases cliniques dans les ganglions lymphatique, ceux-ci étant les centres de l'activité lymphocytaire. La perte finale de toute activité du système lymphatique se manifeste par la cachexie. Ici, l'importante fonction des lymphocytes dans l'absorption intestinale des aliments est aussi compromise. La perte de l'appétit, la chute rapide du poids sont les témoins de cette déficience. En partie aussi, la perte des fonctions métaboliques de détoxication du système lymphocytaire est responsable de cette cachexie.

Ainsi, constate cet auteur, si la régression de l'activité lymphocytaire est un des principaux facteurs de croissance du cancer, les tumeurs primaires doubles et multiples ne devraient pas être une exception. Et en effet, elles ne le sont pas. PODVINEC dit que des recherches consciencieuses lui en ont fait découvrir un nombre inattendu. Il constata dans ses cas la coexistence avec un cancer du larynx de pustules dans la peau, de masses dures dans la prostate et un accroissement de la poitrine chez l'homme. D'autre part, CAHAN (1950) trouva que les gens porteurs d'un cancer étaient plus aptes à développer une autre tumeur primaire que les autres personnes du même âge vivant dans les mêmes conditions.

.../...

"Nous avons raison de croire, dit PODVINEC, que les métastases cancéreuses des ganglions lymphatiques sont aussi à leur début l'effet d'une fonction active des lymphocytes, qui se conduisent envers les cellules cancéreuses aisément détachables comme envers des pigments ou des bactéries."

Sur la base de telles considérations théoriques, PODVINEC avait entrepris en 1952 des essais de stimulation de l'activité lymphocytaire chez des cancéreux et les a continués. Il donnait des injections intra-musculaires quotidiennes d'extrait de ganglions de boeuf pendant quatre à six semaines, associées à une radiothérapie locale. Les patients étaient en majorité porteurs de cancer oto-rhino-laryngologiques.

Ses observations tendirent à prouver que les malades qui avaient été stimulés pouvaient mieux supporter la radiothérapie. La plupart d'entre eux ont pris du poids pendant leur traitement radiothérapique et ont continué à en prendre après celui-ci. Il considère ce résultat comme un signe de succès de la stimulation du système lymphatique. D'autre part, il constate que chez un tiers des malades traités la tumeur avait disparu cliniquement deux ou trois mois après la fin du traitement et même ce chiffre se portait à 50 % dans le cas où aucune métastase n'était cliniquement décelable. Un tiers du nombre total des malades accusait une stabilisation du processus malin. PODVINEC dit également avoir obtenu une réduction de la taille de tumeurs incurables par la seule stimulation du système lymphatique, à l'exception de tout autre traitement et il conclut en pensant que la radiothérapie associée à la stimulation de l'activité lymphocytaire donne de meilleurs résultats que la radiothérapie seule ou la chirurgie.

Avant PODVINEC d'autres auteurs (MURPHY, FICHERA, notamment) avaient préconisé l'emploi d'extraits de tissu lymphatique dans le but de stimuler les mécanismes de défense. HOPKE , WATSON, BILLER et LUDWIG,(1947), H. STOERK, T. BUDZILOVICH et T.C. BIELINSKI (1952) ont vu un accroissement de la résistance à l'égard de la lymphosarcomatose sous l'effet de l'injection de lymphocytes homologues intacts. L'administration de cortisone annihilait cette résistance.

.../...

Si l'on récapitule les observations faites en expérimentant des préparations d'organes du système réticulo-endothélial, on doit admettre qu'elles procurent certains résultats positifs, mais que d'autres voies peuvent aussi aboutir à l'effet désiré.

On a cherché à améliorer l'effet de ces préparations par un traitement préparatoire des animaux dont on utilise les organes pour la fabrication de ces agents anticancéreux. On a déjà dit que BESREDKA et GROSS (1935-1936) n'étaient pas parvenus à transmettre, par un traitement sérothérapique, à des animaux non inoculés, l'immunité observée à l'égard du cancer de BROWN-PEARCE. Mais en 1943, DOMAGK montrait que le broyat d'organes, en particulier de foie et de rate de lapins immunisés contre ce cancer, en empêchait la transplantation.

HACKMANN au cours de ses essais sur l'épithélioma de BROWN-PEARCE avait constaté ce qui suit : les animaux traités préalablement par l'injection intra-conjonctivale de très petites quantités de cellules tumorales réagissaient ensuite à l'inoculation intra-veineuse par des néoplasmes dont la répartition dans les différents organes différait nettement de celle des animaux témoins. Il observa beaucoup moins de cancers du foie et du poumon; les cancers du rein, de la surrénale et de l'oeil étaient plus influencés par ce traitement préliminaire. La rate était rarement le siège de tumeurs, même chez les animaux non immunisés contre le cancer de BROWN-PEARCE. Il semble d'après ces observations que certains organes, la rate, le foie et le poumon (indépendamment du sang), jouent un rôle important dans les mécanismes de résistance.

De plus, HACKMANN dit être parvenu, dans certaines conditions expérimentales, à produire une immunité passive chez des animaux normaux non protégés. Il lui a donc été possible de transmettre à des animaux l'immunité produite chez le lapin porteur d'un épithélioma de BROWN-PEARCE par l'injection de cellules cancéreuses. Toutefois le succès de l'expérience, précise cet auteur (1934), exige des quantités relativement grandes de sang;

.../...

ceci confirme les résultats de MASUGI (1933-1934) déjà cités, dont l'efficacité sur des rats, du sérum anti-rein obtenu à partir de canards préparés avec des broyats de reins de rats, n'était obtenu qu'avec des injections à doses massives.

Dans ses expériences, MACHAIN est parvenu à identifier le principe protecteur dans le plasma, mais pas dans les éléments figurés du sang.

Les recherches réalisées ultérieurement dans d'autres laboratoires confirmèrent ces observations, et cela aussi bien pour l'épithélioma de BROWN-PEARCE que pour d'autres cancers. R.G. GREEN (1946) a préparé un anti-sérum par inoculation à des lapins d'une préparation du cancer C3H de la souris, afin d'étudier l'action de l'antisérum sur les cellules de ce même cancer de la souris. Il constata, contrairement à ce qui se passait chez les animaux témoins, que les cellules cancéreuses inoculées aux animaux traités ne proliféraient plus du tout. L'antisérum préparé à partir de tissu normal et le sérum normal ne produisaient qu'un effet minime et non spécifique.

KIDD (1944 et 1946) a signalé que les extraits d'épithélioma de BROWN-PEARCE renferment des constituants sérologiquement bien définis, qui ne se retrouvent ni dans le tissu normal ni dans les trois autres formes de cancer. Le sérum de lapins auxquels on inocula le cancer de BROWN-PEARCE renfermait des anticorps. En présence d'extraits d'épithélioma, on a enregistré une réaction de fixation du complément au 1/1280 contre 1/10 pour les animaux témoins. Les lapins traités par des extraits tumoraux exempts de cellules, mais dans lesquels on avait identifié sérologiquement la présence du principe actif, se montrèrent résistants à la croissance de la tumeur de BROWN-PEARCE . S.C. MOHOS et KIDD ont publié en 1957 un travail dans lequel ils communiquent leurs observations sur l'activité, à l'égard des lymphomes malins de la souris, d'antisérums de lapin obtenus en utilisant comme antigènes des organes non lymphatiques de souris intactes.

.../...

Ces sérums, efficaces in vitro, n'influencèrent pas in vivo la croissance des tumeurs. Ainsi KIDD avait mis en évidence dans la tumeur de BROWN-PEARCE une protéine spéciale probablement d'origine virusale, c'est-à-dire non spécifique de l'immunité anti-tumorale. D'ailleurs une résistance du même type avait été obtenue par des injections d'organes ou de tissus embryonnaires et OBERLING n'avait pu obtenir une immunité pour l'épithélioma du rat de GUERIN.

Cependant, contrairement aux antisérums en question, HACKMANN a constaté, aussi bien in vivo qu'in vitro, l'activité des immun-sérums obtenus à partir d'un tissu de lymphome, d'un extrait de thymus ou de ganglions lymphatiques. L'effet est dû pour lui à la formation d'anti-corps. Lors d'expériences comparatives sur des animaux, cet auteur a vu que ces immuns-sérums étaient plus actifs que beaucoup de préparations cytostatiques (anéthoptérine, azaguanine, éthionine,azasérine et 6-mercaptopurine), employées à doses maximum, seules ou combinées. A.D. DULANEY , V. GOLDSMITH, K. ARNESEN et L. BUXTON (1949) avaient déjà attiré l'attention sur les propriétés des antisérums dérivés de la rate de lapins leucémiques. Les antisérums extraits d'une rate normale détruisaient les cellules leucémiques dans une mesure beaucoup plus faible que les antisérums extraits de rates leucémiques.

NETTLESHIP (1945), expérimentant sur le sarcome de MURPHY du rat, a observé une régression de la tumeur après traitement du rat avec l'anti-sérum de lapin. Là encore, le traitement ne fut efficace, comme dans les expériences d'HACKMANN en 1943, qu'en employant des quantités relativement grandes de sérum ou de sang.

Signalons également que Mc DOWELL, TAYLOR,et POTTERS étaient parvenus en 1934 à transmettre une immunité passive à l'égard de la leucémie de la souris par administration intra-péritonéal d'un homogénat de foie d'une souris immunisée. En l'occurrence, une préparation organique contenant des cellules était aussi porteuse de l'agent protecteur.

.../...

Les travaux d'HACKMANN ont démontré, comme ceux d'autres auteurs, qu'il était possible d'obtenir des sérums et des extraits plus actifs en soumettant les animaux à un traitement d'activation préalable. Cependant d'après ce chercheur, il n'est pas permis de généraliser la portée des conclusions de KIDD (1957), à savoir que les antisérums seraient plus efficaces que beaucoup de cytostatiques de synthèses. HACMANN, travaillant sur des tumeurs expérimentales à croissance rapide, a constaté que ces préparations étaient généralement moins actives que les cytostatiques puissants. Il précise de plus que l'on ne doit pas s'attendre, par ailleurs, à ce que le mécanisme de défense se trouve stimulé de façon très appréciable chez des animaux intacts auxquels on vient d'inoculer un cancer.

Cette méthode de traitement, poursuit HACKMANN, comporte une certaine marge d'insécurité surtout si on l'applique à la pathologie humaine. Il parait impossible, d'après lui, d'accroître les forces de défense de l'organisme sans agir sur la disposition réactive du malade. Le caractère des cancers étant éminemment protéiforme, poursuit cet auteur, les circonstances qui permettront d'obtenir, de cas en cas, ce changement de disposition réactive, sont imprévisibles. La situation se complique encore du fait que, d'une part certaines injections sont contraires au caractère chronique ou semi-chronique des maladies cancéreuses et que, d'autre part, l'administration de séries d'injections prolongées et réitérées, de préparations riches en protéines étrangères expose le malade à des réactions secondaires indésirables qui mettent en cause l'efficacité de la médication et en interdisent souvent la poursuite.

En effet, le caractère protéiforme des maladies cancéreuses doit faire admettre que d'autres fonctions peuvent aussi jouer un rôle anti-tumoral important, par exemple le centre thyréotrope de l'hypophyse (SELYE 1950, SAMUELS 1954), le chimisme du sang (LEUPOLD), le système acide hyaluronique - hyaluronidase, le système hypophyso-cortico-surrénalien. Certains rapports d'interdépendance peuvent entrer en jeu et l'on a beaucoup discuté ces derniers temps sur l'importance du psychisme et du système neuro-végétatif sur la cancérisation de l'homme (CRAMER, SCHULTZ von TRELCK, GENNELLI et KIRKNER, entre autres).

.../...

BERDEL en 1957 a attiré l'attention sur les relations entre l'allergie et l'apparition de tumeurs cancéreuses.

Etant donné la complexité du problème, il paraît extrêmement difficile de fabriquer des préparations suffisamment purifiées pour éviter des incidents de caractère anaphyllactique et, d'autre part, de réaliser cette purification sans nuire à leur effet thérapeutique. Malgré les inconvénients des méthodes immuno-biologiques, les incontestables avantages présentés par cette thérapeutique tant sur le plan théorique que pratique ont fait que des chercheurs de nombreux pays, surtout en U.S.A., en U.R.S.S., en ALLEMAGNE et au JAPON, s'efforcent actuellement d'établir et d'expliquer les principes de la thérapeutique immuno-biologique. Pour HACKMANN, les extraits d'organes du système réticulo-endothélial et les préparations similaires ont un mécanisme d'action fondamentalement différent de celui des agents cytostatiques et antimitotiques. Contrairement à ces derniers, les extraits d'organes ne développent aucune toxicité aigüe ou chronique. L'effet cytotoxique direct sur le tissu cancéreux est secondaire. On trouve cependant dans la littérature la relation d'effets de ce genre constatés in vitro et in vivo,et concernant des cancers expérimentaux.

Les travaux histologiques d'HACKMANN (1950) sur les tumeurs de lapins dont il a obtenu la guérison par immunisation, montrent que certaines réactions qui se déroulent dans le système vasculaire de la tumeur et représentent des phénomènes allergiques secondaires, sont très vraisemblablement la cause de régression du néoplasme.

On peut rappeler ici les observations expérimentales de BERDEL (1957), de BERDEL, NASS et WIEDMANN (1956), ainsi que leurs conclusions concernant le mécanisme de l'allergie tumorale et son importance pathogénique.

En employant des extraits d'organes, on constatera toujours des effets complexes, indépendamment d'un effet plus ou moins net sur le cancer proprement dit. Ces réactions polyvalentes découlent, d'une part, de l'accroissement de la résistance spécifique et, d'autre part, de relations multiples et

.../...

pratiquement imprévisibles, telles qu'elles ont été démontrées, par exemple, entre les fonctions hépatiques et spléniques et la croissance du tissu cancéreux. H. HORSTERS (1951) a publié un travail dans lequel il discute en détail les relations d'interdépendance entre le foie et le cancer. Il y souligne à nouveau la résistance anti-humorale d'un foie intact, de la rate et d'autres organes riches en éléments réticulo-endothéliaux et histiocytaires.

DITTMAR en 1957 a découvert des anticorps allergiques dans les organes de souris atteintes d'un cancer ascitique et dans le sérum de malades cancéreux. Ces anticorps sont, à son avis, le signe d'un mécanisme de défense sérologique, dirigé contre les toxines et les protéines tumorales. Il discute ensuite la question de savoir si les métastases restent latentes aussi longtemps que les anticorps se trouvent en quantité suffisante, mais ne se manifestent qu'avec l'épuisement progressif des réserves défensives, avec le vieillissement, les infections, les traumatismes et d'autres facteurs, rejoignant par là, les vues de PODVINEC.

Ainsi pour utiliser en thérapeutique ces observations immuno-biologiques, beaucoup d'auteurs préconisent l'emploi d'extraits d'organes du système réticulo-endothélial, par exemple des extraits de rate ou de foie, comme traitement d'appoint.

C'est à la suite de ces chercheurs, qu'HACKMANN a mis au point, depuis quelques années, un extrait purifié d'organes d'animaux fortement immunisés contre le cancer, et connu sous le nom de SARVINAL ou H 4989.

Ce sont les observations de malades traités au moyen de ce produit par le Dr A. RAVINA que nous nous proposons de présenter.

.../...

2ème PARTIE

RESULTATS DE L'ACTION D'UN MEDICAMENT IMMUNO-BIOLOGIQUE DU CANCER : LE SARVINAL

- - - - -

Qu'est-ce que le SARVINAL ?

Le SARVINAL est un extrait très purifié et désalbuminé d'organes riches en tissu réticulo-endothélial d'animaux auxquels on a conféré, par des mesures expérimentales appropriées, une protection absolue (immunité) contre la croissance de tumeurs malignes transplantées. La solution est isotonique au sang.

Les extraits d'organes tels que le SARVINAL, qui déclenchent une stimulation spécifique ou non spécifique de défense ont, de par leur nature, un mécanisme d'action absolument distinct de celui des agents chimiothérapiques administrés en thérapeutique antitumorale, comme par exemple les cytostatiques. Il ne peut être question d'une attaque directe, c'est-à-dire immédiatement toxique, sur les cellules tumorales. Le mécanisme d'action du SARVINAL n'est pas encore éclairci dans tous ses détails bien qu'au point de vue expérimental les phénomènes de résistances antitumorales et d'une immunité antitumorale doivent être considérés comme assurés et qu'une influence décisive sur les défenses chez l'homme, spécialement chez les sujets atteints de tumeurs, soit vraisemblable.

Dans l'expérimentation sur l'animal, de larges essais en série longtemps poursuivis ont été faits par HACKMANN. Ils ont montré que, sous certaines conditions, on peut assurer une mobilisation importante des défenses de l'animal et réaliser ainsi une protection active contre la croissance maligne. Mais ici également, il se peut que des facteurs encore inconnus interviennent, qui empêchent une interprétation exacte des résultats. On a pu, par ailleurs, démontrer qu'il est possible de communiquer cette protection à d'autres individus en leur injectant des extraits d'organes, riches en tissu réticulo-endothélial, provenant

.../...

d'animaux ainsi traités. Les essais de contrôle faits avec les mêmes extraits d'organes obtenus d'animaux non traités, ont donné des résultats mais moins bons.

Les expériences d'HACKMANN ont porté sur des rats auxquels on avait inoculé, par voie sous-cutanée, le carcinome de WALKER, et qui ont été traités à titre de comparaison avec des préparations d'organes d'animaux immunisés, (H 4989 ou SARVINAL), des préparations d'organes similaires provenant d'animaux non traités (4587, 4708, 4543) et avec l'uréthane; chacun de ces trois groupes d'animaux a été ainsi traité six fois.

Le tableau ci-après montre les résultats de l'expérience quant à la prise et à la croissance des tumeurs.

.../...

	Dose	Nombre	+	Nég.	Pos.	Poids total de la tumeur g.	Ecarts en moyenne	Poids de la tumeur en moyenne g.	Modification du poids corporel en moyenne g.
Témoins	-	14	1	2	11	33,0	± 0,65	3,0	+ 2,1
Uréthane	20 mg p.j. i.p.	14	1	6	7	11,5	± 0,58	1,6	+ 4,4
Extrait d'organes normal (4587)	1,0 cm³ p.j. i.p.	14	2	3	9	28,0	± 0,79	3,1	+ 16,0
Extrait d'organes immunisant II 4989	1,0 cm³ p.j. i.p.	14	3	2	9	10,5	± 0,31	1,2	+ 6,7
Extrait d'organes normal 4708	1,0 cm³ p.j. i.p.	14	1	4	9	25,5	± 0,86	2,8	+ 8,5
Extrait d'organes immunisant II 4989	1,0 cm³ p.j. i.p.	14	3	3	8	14,5	± 0,34	1,8	+ 23,5
Extrait d'organes normal 4543	1,0 cm³ p.j. i.p.	14	4	4	6	33,0	± 1,08	5,5	+ 11,7
Extrait d'organes immunisant II 4989	1,0 cm³ p.j. i.p.	14	2	4	8	13,5	± 0,37	1.7	+ 15.0

De ce tableau il ressort nettement que les extraits d'organes provenant d'animaux immunisés exercent une action inhibitrice sur la croissance des tumeurs, beaucoup plus intense que les extraits d'organes prélevés sur des animaux non traités et que les chiffres atteignent ceux obtenus avec l'uréthane. Par rapport aux témoins et aux animaux traités à l'uréthane, les animaux ayant reçu les deux espèces d'extraits d'organes ont accusé une augmentation de poids corporel largement plus sensible, ce qui a son importance dans l'appréciation des résultats.

La tolérance du SARVIMAL est bonne. On a pu administrer aux animaux d'expérience la dose-maximum injectable sans qu'il y ait eu de phénomènes toxiques quelconques. La tolérance locale est également bonne; on n'a pas observé d'infiltration ni de réaction douloureuse.

Les résultats donnés par le SARVIMAL dans les essais sur l'animal ont conduit HACKMANN à l'utiliser en thérapeutique humaine en vue de la mobilisation des défenses de l'organisme. Les extraits ont été généralement utilisés par voie intra-musculaire; dans des cas particuliers,par voie intra-veineuse. La dose quotidienne initiale est de 5 ml, portée au bout de quelques jours à 10 ml. Le traitement poursuivi pendant plusieurs semaines doit être, au bout de ce temps, interrompu pendant quelques jours, puis repris ensuite. En effet, comme avec toute autre thérapeutique par extraits d'organes une certaine susceptibilité peut se développer chez certains malades, en particulier ceux qui présentent un état d'instabilité végétative. Mais il n'y a pas eu lieu de constater des phénomènes secondaires plus graves lors du traitement par le SARVIMAL.

Evidemment, l'appréciation des résultats n'est pas facile lorsqu'on sort de la recherche expérimentale. Le traitement à l'aide d'extraits purifiés présente le grand avantage que les effets toxiques ne sont pas à craindre, même à fortes doses. HACKMANN a constaté, en tout premier lieu, une action adjuvante et roborative qui n'influence pas directement la tumeur maligne, surtout lorsque le processus est très étendu. On parvient sinon toujours, du moins dans la majorité des cas, dit cet auteur, à améliorer les conditions

.../...

du traitement ordinaire et à élever, objectivement et subjectivement, l'état général du patient. Des rémissions spectaculaires de la tumeur et des métastases chez des malades traités uniquement par des extraits ont été, à l'occasion, enregistrées. Il constate souvent une diminution des douleurs qu'il explique par la détoxication des produits de dégradation des tissus cancéreux ou par la régression des symptômes inflammatoires concomitants..

Il s'agit maintenant de définir quelle est la place des médications immuno-biologiques dans la thérapeutique anti-cancéreuse, quelles en sont les limites et quels espoirs nous apportent-elles.

Sur le plan pratique et clinique LACLAIN précise lui-même, qu'un produit comme le SARVIMAL ne peut être utilisé que comme un adjuvant aux autres traitements anti-cancéreux tant que ceux-ci ont des chances de succès. Il ne saurait être question d'employer un tel médicament seul, tant que l'efficacité des autres thérapeutiques n'a pas été épuisée. En effet, ces extraits d'organes d'animaux immunisés n'ont pas le même mécanisme d'action que les cytostatiques, ils n'influencent pas directement la tumeur maligne, ce ne sont pas des antimitotiques. Leur action se passe au-delà du processus cancéreux lui-même, mettant en jeu les réactions de défense naturelle de l'organisme en face de l'agression de celui-ci par un facteur étranger, le cancer pouvant être considéré comme tel.

C'est pourquoi l'utilité d'un médicament comme le SARVIMAL ne répond pas aux cas où le processus cancéreux est trop avancé mais comme traitement adjuvant aux médications radiothérapiques et chimiothérapiques, là où les défenses de l'organisme, fortement diminuées par la maladie d'une part et la thérapeutique d'autre part, ont besoin d'être stimulées. Dans ce cas, ces extraits permettent une bien meilleure tolérance du traitement. Ils sont également tout à fait indiqués, pour les mêmes raisons, après une intervention chirurgicale et pendant les périodes intercalaires d'un traitement radiothérapique ou chimiothérapique.

.../...

Enfin le SARVINAL employé seul, lorsque les autres moyens thérapeutiques ont été épuisés, a permis d'enregistrer un relèvement de l'état général et même, dans certains cas, la régression de la tumeur dans des cas désespérés.

HACKMANN se pose la question de savoir s'il est possible de prolonger par un traitement au SARVINAL la période de latence des récidives et des métastases après une opération radicale et s'il est possible de réduire la fréquence des récidives et des métastases qui englobent, selon LACASSAGNE (PARIS), plus de 50 % de tous les cas opérés radicalement. Les résultats de l'expérimentation animale autorisent certains espoirs dans ce sens.

Il semble donc que l'indication d'une médication immunobiologique se place essentiellement au début d'une maladie cancéreuse, c'est-à-dire au moment où les moyens de défense de l'organisme sont encore presque intacts et que l'on peut espérer, en stimulant ceux-ci, mettre en jeu des phénomènes d'immunisation suffisamment puissants pour arrêter le développement du processus malin et,peut-être même, pour le faire régresser et disparaître.

Ces considérations nous conduisent à envisager la notion de "vaccination contre le cancer". A ce sujet, HACKMANN précise qu'une telle méthode est, chez l'homme et dans l'état actuel des choses, un problème encore très éloigné de sa réalisation. En effet, d'une part le polymorphisme des tumeurs malignes, de même que la variété des réactions organiques à leur égard, s'opposent, pour l'instant, à toute simplification ou schématisation d'une telle thérapeutique, d'autre part les tentatives de vaccination sont dans la majorité des cas trop tardives, alors que le processus malin est déjà avancé, démontrant une fois de plus la nécessité d'un diagnostic très précoce.

Si, sur le plan pratique, les résultats des médications immunobiologiques sont limités, sur le plan théorique l'intérêt de ces recherches est fondamental, car elles touchent au problème du mécanisme interne

.../...

et initial de la maladie cancéreuse en ce qu'elle a de plus spécifique et des réactions de l'organisme tendant à neutraliser l'agression néoplasique. En ce qui concerne les processus initiaux de la dégénérescence cancéreuse des cellules, on admet actuellement que sous l'influence d'une agression exogène ou endogène, celle-ci pouvant être réalisée par des agents très divers (virus, agents chimiques et physiques, traumatismes répétés, troubles hormonaux, formation de métabolites intermédiaires anormaux), il se forme à l'intérieur des cellules des protéines dénaturées, différentes de celles des cellules normales,et qui possèdent tous les caractères d'un antigène.

Un certain degré de comparaison peut être établi entre les maladies infectieuses et la maladie cancéreuse. On peut dire que dans les deux cas l'organisme est attaqué par un agent étranger dont la spécificité antigénique induit dans cet organisme la formation d'anticorps et met en jeu tous les phénomènes de l'immunité. L'évolution néoplasique suit également un chemin parallèle à celui de l'évolution infectieuse; c'est en effet par voie lymphatique que se fait dans les deux cas la dissémination cellulaire pour l'une,bactérienne pour l'autre. Le résultat commun est une réaction lymphatique et ganglionnaire qui constitue le premier barrage édifié par l'organisme pour lutter contre l'agresseur et qui se traduit cliniquement par des adénopathies dans le territoire lymphatique où le processus malin ou infectieux a débuté.

On peut considérer qu'à ce stade la lutte compétitive entre le cancer et les réactions de défense de l'organisme est égale. Ce n'est que lorsque le barrage lymphatique, support essentiel de l'immunité, est débordé que l'agent agressif prendra un avantage irréversible sur les mécanismes de défense, conduisant au syndrôme malin des maladies infectieuses dans un cas et à la phase de généralisation cancéreuse, dans un autre.

On rejoint par là les vues de POD/INEC et de plusieurs auteurs.

On peut envisager le problème des adénopathies comme celui d'un système de défense qui déborde, dépasse son but et engendre lui-même le processus pathologique qu'il était chargé d'arrêter. Autrement dit, les métastases ganglionnaires peuvent être considérées comme le lieu de formation d'auto-anticorps contre ses propres cellules, selon un mécanisme voisin de celui

.../...

proposé pour l'explication de la pathogénie des néphrites. Certes, il est incontestable que les cellules néoplasiques soient charriées par les voies lymphatiques jusqu'aux ganglions, mais celles-ci ne peuvent-elles pas être considérées comme les inducteurs de la dégénérescence des cellules ganglionnaires elles-mêmes, plutôt que comme l'élément de départ d'une nouvelle colonie de cellules malignes qui constituerait, en quelque sorte, une greffe ou une inoculation de cellules néoplasiques dans un tissu, en l'occurrence le tissu lymphatique, pouvant être considéré au moment de l'ensemencement comme encore sain. Et l'expérimentation tant animale qu'humaine a prouvé que de telles greffes dégénéraient. Le problème des métastases autres que les métastases ganglionnaires peut être envisagé de la même manière.

On peut donc supposer, et là encore on exprime la même opinion que PODVINEC, que la maladie cancéreuse est un phénomène assez fréquent; mais bien plus souvent qu'on ne le pense l'organisme en vient à bout avant que les signes cliniques se manifestent et que ce n'est que lorsque les moyens de défense de celui-ci ont été dépassés, et en particulier à partir du moment où la barrière ganglionnaire a été franchie, que le processus devient irréversible et conduit à la mort.

En ce qui concerne le mécanisme intime de la transformation de la cellule saine en cellule cancéreuse et sa capacité de reproduire les caractères malins héréditairement à sa descendance, on admet généralement actuellement l'hypothèse de mutation aboutissant à une transformation et à une réorganisation du patrimoine chromosomique et génétique de la cellule. Une autre hypothèse est possible et, à la place de mutation, peut-être pouvons nous parler de transmutation à l'échelle moléculaire et atomique des constituants de la cellule.

Il y a quelques années, une curieuse constatation avait été faite au cours d'une étude systématique du bilan des excrétions et des sécrétions

.../...

des pétroliers du SAHARA. Or ce bilan, en ce qui concerne la sueur secrétée par ces ouvriers, avait été positif pour certains éléments et, notamment, pour le potassium et négatif pour d'autres éléments. On trouvait, en effet, une quantité de potassium excrétée dans la sueur supérieure au total de celle qui avait été ingérée et de celle qui constituait les réserves de l'organisme. Par contre, en ce qui concernait d'autres éléments, le bilan des sorties était inférieur à celui des entrées. Pensant à une erreur d'interprétation ou de méthode, les mesures furent refaites pendant un temps assez long et donnèrent les mêmes résultats. Tout se passait comme si l'organisme avait été purement et simplement capable de fabriquer un élément simple à partir d'un autre élément simple. Il aurait été également constaté, au moyen d'éléments marqués, la transformation d'éléments simples en d'autres éléments simples. Ces faits revêtent une importance extrême car il semblerait que la matière vivante puisse fabriquer de la matière minérale et inversement. On est ici à la limite du monde organique et minéral, limite à laquelle se place précisément le problème du cancer.

Ainsi pouvons-nous supposer que les perturbations initiales des éléments de la cellule saine qui aboutissent à la cellule maligne se placent au niveau atomique et, plus précisément encore, au niveau électronique et peut-être nucléaire. Dans certaines conditions et sous l'influence de certains facteurs, l'organisation électronique de certains éléments peut être bouleversée et aboutir, par la réorganisation de celle-ci sous une autre structure, à la formation de nouveaux éléments. Ces éléments, qui n'existaient pas auparavant, vont entrer dans la constitution de molécules différentes de celles qui étaient présentes dans la cellule saine, perturbant ainsi profondément le métabolisme de celle-ci et induisant par leur nature même la formation d'anticorps spécifiques. Ainsi s'expliquerait, en particulier, le pouvoir cancérigène des rayonnements électro-magnétiques et radio-actifs dont on connaît en physique l'influence sur l'organisation électronique et nucléaire des atomes.

Dès lors, l'évolution de la maladie cancéreuse peut être envisagée dans ses grandes lignes, comme il a été dit précédemment. En face de ces

.../...

antigènes tumoraux l'organisme réagit par les moyens de défense propres aux phénomènes immunologiques. Lorsque ceux-ci sont débordés, ils dépassent leur but et induisent eux-mêmes la formation d'auto-anticorps nocifs contre leurs propres cellules. Dès lors, le processus est irréversible et achemine inéluctablement l'organisme vaincu vers la mort. Ceci est une conception empirique du mécanisme du cancer que nous n'avons avancée que parce que, dans ce domaine, tout peut encore être suggéré. Si certaines données théoriques, expérimentales ou cliniques vont dans le sens de cette conception, il n'en reste pas moins que le champ est largement ouvert aux expériences qui, seules, viendront infirmer ou affirmer cette théorie. C'est pourquoi le domaine de l'immunobiologie en cancérologie, qui semble actuellement être la voie vers laquelle se tournent de plus en plus de chercheurs, est certainement un des plus féconds dans la recherche de la solution du problème si complexe du cancer.

Peu d'observations cliniques ont été jusqu'à ce jour publiées sur cette thérapeutique, qui n'a été utilisée sur une certaine échelle qu'en ALLEMAGNE et en SUISSE.

KRAFT a traité 104 tumeurs : 53 cancers du col, 12 cancers du corps utérin, 25 cancers du sein, 2 cancers de la vulve, 1 carcinome vaginal, 1 cancer de la vessie, 2 sarcomes utérins, 1 sarcome de la vulve, 1 hypernéphrome, 1 cancer du rectum. Toutes les femmes traitées avaient été opérées récemment. Elles reçurent des injections de 2 à 5 ml d'extraits réticulo-endothéliaux sans éprouver de douleurs ni d'irritation locale. KRAFT enregistra un effet favorable si net sur l'état général qu'il songea à l'utilisation systématique de ce traitement chez toutes les malades déjà traitées par la chirurgie ou la radiothérapie.

Les malades traitées par KRAFT ont été divisées en 3 groupes. Le premier en comprenant 27, reçut au maximum 14 injections de 5 ml. Le deuxième groupe comptait 50 malades qui reçurent de 15 à 29 injections. Le troisième, enfin, de 27, reçut plus de 30 injections. Il constata que les conditions locales étaient restées dans presque tous les cas inchangées. L'apparition de métastases ou de récidives n'a été constatée que dans un très petit nombre de cas.

.../...

Il convient de remarquer que les effets favorables sont en rapport direct avec le nombre d'injections reçues. C'est ainsi que l'accroissement de poids moyen a été dans le premier groupe de 1,1 kg; dans le second de 2,8 kg; dans le troisième de 3,2 kg. L'action sur le taux de l'hémoglobine n'est pas aussi nette. Dans le groupe 1 elle a augmenté de 1,04 %, dans le second de 0,5 %, dans le troisième de 0,9 %. Le SARVINAL ne paraît pas, d'autre part, avoir d'influence appréciable sur la lignée rouge. En ce qui concerne la série blanche, ce médicament semble exercer une action de protection particulièrement intéressante au cours d'un traitement par les cytostatiques, c'est du moins l'opinion de certains cliniciens tels que BOSHAMER. KRAFT a confirmé ce fait. Le nombre de leucocytes a augmenté de 135 par ml chez les malades de son premier groupe, de 134 chez celles du second et de 1 500 chez celles qui avaient reçu plus de 30 injections.

Pour notre part, nous présentons 4 observations de malades traités par le docteur A. RAVINA au moyen du SARVINAL. Parmi ces 4 malades, 3 sont porteurs d'un cancer organique et un présente une maladie de HODGKIN.

Première observation -

Monsieur HEY ..... 63 ans

Présente un cancer du corps du pancréas caractérisé par un amaigrissement rapide et important, ictère, nausées et épigastralgies. Au moment de son premier examen, en Septembre 1960, le malade qui a subi plusieurs semaines auparavant une pancréactectomie est grabataire. Il présente une masse épigastrique dure et volumineuse. La plaie opératoire s'est rouverte et laisse percevoir quelques végétations cancéreuses. L'état du malade paraît au-dessus de toute thérapeutique. Toutefois un traitement est institué, sans aucune confiance, par des injections intra-veineuses d'ENDOXAN. En outre, le malade reçoit quotidiennement 6 grammes d'ACTINOMYCINE C par voie buccale et 1 injection quotidienne de SARVINAL pendant 30 jours. Le traitement a, contrairement à toute attente, une action remarquable. La fistule se ferme, le malade reprend plusieurs kilogrammes. Les douleurs disparaissent, le sujet se lève, fait même un peu de jardinage et est dans un état presque

.../...

normal d'Octobre 1960 à Mars 1961. Le traitement est interrompu pendant quinze jours. A ce moment, les douleurs réapparaissent, la tumeur qui avait diminué des 2/3 augmente à nouveau et le malade succombe à la suite d'une hémorragie intestinale au mois de Mai 1961. Le SARVIMAL n'avait pu être repris à nouveau.

Deuxième observation -

Madame LEC ..... 35 ans

Présente une récidive du cancer du sein avec métastases osseuses et masses abdominales et pelviennes multiples. Cette malade avait subi deux ans auparavant l'ablation du sein. Une récidive locale avait conduit à la castration et au traitement par radiothérapie et au STERANDRYL.

En Décembre 1958, la malade est dans un état cachectique, grabataire et ne pèse que 37 kg. Traitée par THIOTEPA (ou triéthylènethiophosphoramide) dont elle reçoit une dose totale de 300 mg en trois mois, qui entraîne une transformation extraordinaire de l'état local et général. La patiente peut se lever. La récidive locale a presque entièrement disparu ainsi que les masses pelviennes. Mais, en dépit de plusieurs transfusions et de l'administration de CITROFLAVONOIDES, le nombre des hématies ne dépasse pas 3 000 000 et celui des leucocytes 1 200.

En Avril 1959, la malade reçoit pendant 30 jours une injection quotidienne d'une ampoule de SARVIMAL. Ce traitement entraîne une amélioration considérable. La malade reprend 6 kg de poids en un mois, le nombre des hématies s'élève à 3 970 000, celui des leucocytes à 3 500.

En Mai 1959, la malade est transformée, elle a repris une vie presque normale. En Juin, elle part faire en automobile un voyage de 18 jours. Elle reprend ensuite une nouvelle cure de SARVIMAL de 25 jours à la suite de laquelle la formule sanguine donne les résultats suivants : 4 120 000 globules rouges et 4 500 globules blancs. L'amélioration se maintient presque jusque vers la fin de Juillet, date à partir de laquelle se reproduit une nouvelle

.../...

atteinte de l'état général due à l'apparition de métastases hépatiques. Une nouvelle cure de THIOTEPA se montre sans effet et la malade succombe en Novembre 1959.

Le traitement combiné par la TRIETHYLENETHIOPHOSPHORAMIDE et le SARVINAL a néanmoins entraîné une transformation extraordinaire de l'état général ayant duré plusieurs mois et permis une survie de près d'un an.

Troisième observation -

Madame GAL .... 65 ans

Présente un cancer du corps de l'utérus opéré en Juillet 1950. La malade demeure en parfaite santé jusqu'en Décembre 1959 où elle commence à tousser. Un examen radiologique montre l'existence d'une opacité arrondie parahilaire droite. Elle subit le 5 Janvier 1960 une pneumonectomie droite. Un mois plus tard se produisent des phénomènes d'occlusion dus à un cancer métastatique de l'intestin grêle, inextirpable. Une anastomose latérolatérale rétablit la continuité. La malade est alors traitée par ACTINOMYCINE D et ENDOXAN, avec d'assez bons résultats. Le fonctionnement digestif est habituellement normal et la patiente se maintient dans un état de santé qui lui permet de mener une existence sensiblement normale durant tout le cours de l'année 1960. Elle reste cependant fortement amaigrie mais la formule sanguine n'est pas modifiée.

En Décembre 1960, à la suite de troubles intestinaux dus à un écart alimentaire, se produit une certaine anémie avec hématies à 3 290 000, hémoglobine à 60 %, forte anisocytose, poïkilocytose et anisochromie légère. Un traitement de 30 jours par injections quotidiennes d'une ampoule de SARVINAL améliore beaucoup l'état général, est suivi d'une augmentation de poids de 3 kg et ramène la formule sanguine à 4 100 000 hématies, 77 % d'hémoglobine et 5 200 leucocytes.

Durant les premiers mois de 1961, l'état général se maintient; mais on perçoit le développement d'une masse abdominale droite dans la région où a été établie l'anastomose intestinale. Un traitement radiothérapique,

.../...

pratiqué en Mai 1961 fait diminuer cette masse mais entraîne une nouvelle chute globulaire : 3 450 000 hématies et 7 000 leucocytes. Une nouvelle cure de 25 injections de SARVINAL entraîne une reprise de poids de 1,500 kg et 4 200 000 hématies, hémoglobine à 80 %, 6 000 leucocytes. Le 2 Septembre 1961, la malade qui se sentait beaucoup mieux et était partie en vacances succombe en quelques jours à l'apparition de phénomènes cérébro-méningés dus sans doute au développement rapide d'une métastase cérébrale. Les injections de SARVINAL ont dans ce cas, à deux reprises, amélioré de façon très importante l'état général et la formule sanguine.

Quatrième observation -

Madame FIB ..... 47 ans

Présente une maladie de HODGKIN à localisation médiastinale et axillaire gauche. Elle est traitée depuis 1957 par des thérapeutiques multiples (radiothérapie, triéthylène-thiophapuramide, diéthylènebenzoquinone). La maladie évolue par poussées avec des phases prolongées de rémission. Au début de 1960, une nouvelle poussée s'accompagne d'une atteinte de l'état général et d'une légère anémie. A partir du 10 Février 1960, la malade reçoit 30 injections de SARVINAL associées à la PENICILLINE, à la dose de 3 500 000 et 4 200 000 à 4 200 000 et 5 400 000 unités. A la suite de ce traitement, la patiente gagne plus de 3 kg, passant de 53,900 kg à 57 kg. En même temps cette poussée évolutive cède sans autre traitement. En Septembre 1961, une nouvelle poussée ganglionnaire se reproduit. Le hile gauche augmente de volume et on perçoit un ganglion du volume d'une olive dans l'aisselle gauche. La malade reçoit alors 4 mg d'ENDOXAN par voie intra-musculaire. La numération globulaire donne des chiffres de 3 740 000 hématies et de 11 200 leucocytes avec une forte polynucléose. A partir du 30 Juin 1961, la malade reçoit un nouveau traitement de 30 jours de SARVINAL. La numération globulaire passe de 3 740 000 hématies et de 11 200 leucocytes à 4 300 000 et 9 200. La polynucléose diminue dans de fortes proportions. L'état général s'améliore nettement. L'état radiologique du médiastin est redevenu sensiblement normal. Par la suite,à deux reprises, la malade a été très améliorée par deux séries de 30 injections de SARVINAL. Au début de 1962 l'état général est satisfaisant.

.../...

Il est intéressant d'ajouter à ces observations le curieux cas suivant : Il ne s'agit pas d'une néoplasie mais d'une anémie d'étiologie inconnue et dans laquelle l'action du SARVINAL met en évidence les propriétés immunobiologiques, non spécifiques de ce médicament.

Cinquième observation -

Madame DUP ..... 45 ans, toujours bien portante antérieurement, est atteinte en Août 1957 d'un tétanos qui guérit après traitement par injection de sérum et anatoxine. La malade reste par la suite très asthénique. Elle maigrit de plusieurs kilogrammes. En mai 1958, s'installe progressivement une anémie d'abord discrète avec 3 920 000 hématies, s'accompagnant d'une température subfébrile continue. Un séjour d'un mois à la montagne fait disparaître cette fébricule et ramène le chiffre des hématies à 4 170 000 . Mais dès le mois suivant la numération globulaire donne un chiffre à 3 700 000 puis à 3 600 000, taux qui se maintient jusqu'en Décembre. A ce moment un traitement par hormone hématopoiétique CHOAY remonte en 10 jours le nombre des globules rouges à 4 510 000. Mais 15 jours plus tard ce chiffre est redescendu à 3 590 000. De Décembre 1959 à Mai 1961, le nombre des hématies varie entre 3 390 000 et 3 570 000. Il existe en même temps une très légère anisocytose. L'étiologie de cette anémie ne peut être établie de façon précise. L'étude immunohématique est négative. La moelle osseuse est normale. Aucune cause toxique ne peut être mise en évidence. De nombreux traitements sont mis en oeuvre. Deux nouvelles tentatives de traitement par hormone hématopoiétique se soldent par des échecs complets. La vitamine B 12, la vitamine C, une vitaminothérapie associée, l'emploi d'EMBOLYL, de CITRAFLAVONOIDES, des antibiotiques, de plusieurs transfusions, sont sans effet.

En Mai 1961, alors que le nombre des hématies est de 3 570 000, on tente un premier traitement par le SARVINAL, dont la malade reçoit 25 injections successives. A la fin de ce traitement, le nombre des hématies est passé à 4 180 000. Il se maintient à ce chiffre jusqu'en Novembre 1961 pour redescendre à 3 700 000 à la fin de ce mois. Un nouveau traitement de 30 jours

.../...

ramène le taux des hématies à 4 130 000.Le taux des hématies se maintient pour la première fois depuis deux ans et demi à ce chiffre pendant plusieurs mois.

Fin Janvier 1962, le nombre des hématies est de 4 090 000. Il est à noter que depuis le début du traitement par le SARVINAL, le poids de la malade est passé de 49,200 kg à 58,800 kg, que l'état subfébrile a disparu et que l'état général s'est transformé. La malade considère que le SARVINAL est le seul médicament qui l'ait améliorée, fait une nouvelle cure de ce produit durant le mois de Février. Le nombre des hématies passe de 4 090 000 à 4 560 000. Tel est l'état actuel de ce cas.

C O N C L U S I O N

- - - - -

Nous avons rapporté les observations de quatre malades atteints de processus malins que ont été traités par un médicament immunobiologique : le SARVINAL. Il s'agissait d'un cancer du corps du pancréas, d'un cancer du sein, d'un cancer du corps de l'utérus et d'une maladie de HODGKIN. Dans tous les cas, ce sont des malades pour lesquels les moyens thérapeutiques anti-cancéreux usuels avaient été épuisés et qui présentaient soit une récidive locale, soit une extension de la maladie néoplasique et pour lesquels tout espoir semblait devoir être abandonné.

En effet dans le cancer du corps du pancréas, l'apparition de quelques végétations cancéreuses par la plaie opératoire réouverte signait la reprise in situ de la tumeur. Dans celui du cancer du sein, une récidive locale était constatée ainsi que celles de métastases osseuses, abdominales et pelviennes. Dans le cancer du corps de l'utérus, après une période muette de neuf ans ayant suivi l'intervention, apparaissent simultanément un cancer métastatique du poumon et de l'intestin. Dans le cas de la maladie de HODGKIN, les poussées successives avaient amené la patiente dans un état de cachexie malgré le traitement chimiothérapique et radiothérapique.

Tous ces malades ont été traités à ce stade de l'évolution de leur maladie par une ou deux cures de SARVINAL, à raison d'une injection quotidienne de 5 ml, pendant 30 jours, associée à l'ENDOXAN, aux CITROFLAVONOIDES, à l'ACTINOMYCINE, seuls ou en synergie. DANS TOUS LES CAS, une amélioration notable de l'état général a été constatée avec une remontée de la courbe pondérale. La formule sanguine qui reflétait l'anémie de ces sujets a toujours vu le chiffre de ses hématies remonter jusqu'à un taux voisin de la normale.

En résumé, il ne semble pas que le SARVINAL ait une influence sur la tumeur elle-même, sauf dans le cas du cancer du pancréas où une diminution de celle-ci avait été constatée. L'évolution fatale de la néoplasie ne paraît pas

.../...

avoir eu son temps raccourci mais on a toujours observé une amélioration souvent spectaculaire de l'état général et de la formule sanguine, témoins vraisemblablement d'une stimulation des moyens de défense de l'organisme.

Cependant si les résultats de cette thérapeutique n'ont été que de courte durée, on doit certainement l'attribuer à la période tardive à laquelle elle a été appliquée.

Ainsi, il paraît que l'indication d'une médication immunobiologique se place essentiellement au début d'une maladie néoplasique, c'est-à-dire au moment où les moyens de défense de l'organisme sont encore presque intacts et que l'on peut espérer en stimulant ceux-ci, mettre en jeu des phénonènes d'immunisation suffisarment puissants pour arrêter le développement du processus malin et peut-être même pour le faire régresser et disparaître, soulignant plus que jamais la nécessité d'un diagnostic très précoce du cancer.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

B I B L I O G R A P H I E

- BESREDKA et GROSS : L'épithélioma intra-cutané du lapin et son pouvoir immunisant - Annales de l'Institut Pasteur, 1936.

  De la nature de l'immunité acquise vis-à-vis de l'épitholioma chez le lapin - Annales de l'Institut Pasteur, 1938.

- DAUBRESSE, E. : L'origine des maladies.

- DENOIX : Les cancers humains.

- GASTINEL, FASQUELLE, BARBIER - Immunobiologie générale.

- HACKMANN, Ch. : Uber die Bedeutung exogener und endogener Allgemeinfaktoren für das Wachstum maligner Geschwülste - Deuts. med. Wochensch; 24 Janvier 1958; Zschr. Krebsforsch, 1938, 1951, 1950, 1943.

- KORESIOS : Problème tissulaire, anti-tissulaire du cancer, son traitement - PARIS 1952.

- OBERLING, Ch. : Le cancer - PARIS 1954; l'ultra-structure de la cellule cancéreuse.

- PERROT : Cancer et système réticulo-endothélial - thèse BORDEAUX 1947-48.

- PODVINEC, S. : The theorical basis for biological stimulation of the body against cancer by a lymphatic extract - Acta oto-laryngologica, 1956.

- RAVINA, A. : Les méthodes immunobiologiques de traitement des cancers expérimentaux - Presse Médicale, 1959, 67, n° 61

- WITEBSKY, ROSC et SELIKMAN : Studies of normal and malignant tissue antigens - Cancer Res., 1956.

-:-:-:-:-:-:-

Faculté de Médecine de Paris

Vu : le Doyen Léon Binet.

Vu le Président : A Lemaire.

Vu et permis d'imprimer

le Recteur

de l'Académie de Paris

le 27-4-62

J. Roche.